Lane Medical Library 1875

Einige Versuche
über
die äusserliche Wirkung des Saponin.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doctorwürde
in der
Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe,
welche
nebst beigefügten Thesen
mit
Zustimmung der hohen medic. Facultät
der Universität Greifswald
am 11. August 1875
öffentlich vertheidigen wird

Franz Przybyszewski
aus der Provinz Posen.

Opponenten:

St. Wlazlowski, prakt. Arzt.
v. Sendykowski, cand med.
v. Zlotnicki, cand. med.

Greifswald,
Druck von Fr. Hache.
1875.

Seinen

Theuren Eltern

aus

dankbarer Liebe

gewidmet

vom

Verfasser.

Indem ich über Saponin, das durch seine Einwirkung auf alle möglichen Körpertheile ein besonderes Interesse, namentlich in der neueren Zeit, gewonnen hat, einige Versuche veröffentliche, will ich damit keineswegs die Frage von der therapeutischen Wirksamkeit dieses Mittels definitiv entscheiden; vielmehr hatte ich das Bestreben, einerseits diejenigen Eigenschaften in physiologischer Beziehung hervorzuheben, welche den bisherigen Forschern entgingen, andererseits aber auch klinisch die Wirkung des Saponin zu prüfen, um somit einiges Licht auf die praktische Anwendung desselben zu werfen. So liess ich besonders das Saponin auf den Kreislauf einwirken und beobachtete, wie er local in den kleinsten Gefässen durch dasselbe verändert wird, dabei die Gestaltveränderung der Blutkörperchen selbst in Folge von unmittelbarer Einwirkung des Saponin auf dieselben; ausserdem führe ich einige von mir an Kaninchen angestellte Versuche an und vier Fälle, in welchen Herr Professor Eulenburg Saponin angewandt, und sie mir zur Veröffentlichung gütigst übergeben hat.

Um jedoch nicht ganz unvorbereitet an die Versuche selbst heranzugehen, sei es mir gestattet, meine geehrten Leser mit den wichtigsten Eigenschaften dieses Stoffes, soweit sie in der Literatur aufgezeichnet sind, bekannt zu machen.

Der erste, der die Aufmerksamkeit auf diesen wirksamen Stoff gelenkt hat, ist Schrader [1]), welcher ihn 1807 in der Wurzel von Saponaria officinalis, einer Caryophylaee fand und Saponin nannte.

Später wurde das Glycosid gefunden von Bussy [2]) in der Wurzel von Gypsophila Struthium, von Malapert [3]) in der Wurzel von Agrostemma Githago, ferner in den Wurzeln der Polygaleen (Polygala Senega) [4]), in mehreren Dianthen und Lychnis-Arten, in der Rinde der Spriraeaceen (Quillaja Saponaria) [5]) und Sapoteen (cort. Monesiae) [6]). Je nach der Pflanze, aus der dieser Körper dargestellt wurde, nannte man ihn: Saponin, Struthin, Githagin, Senegin, Quillajin und Monesin. Gewöhnlich findet die Darstellung aus der Wurzel von Saponaria officinalis oder Quillaja-Rinde statt

„Man erschöpft das zerkleinerte Material", geben Rochleder und Schwarz [7]) an, „heiss mit Weingeist von 0,824 spec. Gew., sammelt den aus den heiss

---

1) Husemann: Die Pflanzenstoffe p. 750.
2) Journal de Chimie méd. VII. 700. IX β. 120.
3) Journal Pharm. X. p. 339.
4) Annalen der Chemie und Pharmacie XC, 211. XCI., 117.
5) Le Beuf: Compt. rend. XXXI. 652.
6) Derosne: Schmidt's Jahrbücher XXX, 287. 1841.
7) Journal prakt. Chem. Pharm, LXXIV. 351.

filtrirten Auszügen nach 24 Stunden abgeschlagenen Niederschlag, wäscht ihn mit Aether und Weingeist und trocknet ihn bei 100° C.“

Man gewinnt auf diese Weise Saponin als ein weisses, amorphes Pulver, von neutraler Reaction, welches geruchlos ist, süsslich schmeckt, wenngleich mit kratzendem Nachgeschmack, und eingeathmet Reizung der Respirationsorgane hervorruft. Eine besondere Eigenschaft des Saponin aber zeigt sich darin, das es selbst bei minimalem Gehalt nur 2 von 0,001 Theil einer Lösung beim Schütteln schon eine schäumende Beschaffenheit zeigt. Daher wird dieser Stoff auch zuweilen als Seife zum Waschen gebraucht, zumal da er im Wasser sich leicht auflöst.

Auf die chemischen Eigenschaften des Saponin ging Dragendorff [1]) näher ein, indem er durch verschiedene Reactionen den Nachweis von dem Vorhandensein desselben führte. Zugleich fand er, dass dieser Stoff zu bromhaltigen Körpern ähnlich wie Digitalin sich verhält. Auch Köhler [2]) führt zahlreiche Experimente an, um das Verhalten des Saponin zu verschiedenen chemischen Agentien zu constatiren.

Ausser der einen Farbenreaction mit concentrirter Schwefelsäure, wo die Lösung eine bräunliche Verfärbung zeigt und dann einen Stich in's Blauviolette bekommt, ist es ihm nicht gelungen, eine andere zu

---

1) Beiträge zur gerichtl. Chemie einzelner Gifte von Prof. Dr. Georg Dragendorff. St. Petersburg 1872. pag. 47 sq.

2) Die locale Anaesthesirung durch Saponin. Halle 1873 pag. 104. sq.

entdecken. Vielmehr konnte er nur bestätigen, dass Saponin ein ziemlich indifferenter Körper sei.[1])

Die physiologischen Eigenschaften lassen Saponin als einen giftigen Stoff erkennen, der besonders örtlich auf die quergestreiften Muskeln und periphären Nerven seine Wirkung ausübt. Den schärfsten und giftigsten Stoff soll das s. g. Githagin besitzen, nächstdem das Quillajin, während Senegin erst in die dritte Reihe tritt. [2])

Was die tödtliche Wirkung der Dosis anbetrifft, so ist diese erstens abhängig von der Pflanze selbst, aus dem der Stoff hergestellt wurde, dann aber auch von der Art des Versuchsthieres. So giebt Nathanson[3]) von Saponin an, dass die Dosis letalis beim

---

1) Auch zu manchen Eiweisstoffen verhält sich Saponin indifferent, wie ich mit Herrn Prof. Schwanert, dem ich für die gütige Unterstützung hierbei meinen ergebensten Dank ausspreche, nachgewiesen habe.

Von einer 10% filtrirten Saponinlösung setzte ich ein Paar Tropfen zu einer conc. Hühneralbuminlösung hinzu und es zeigte sich kein Niederschlag. Die Lösung blieb ebenso trübe, wie vor der Vermengung dieser beiden Stoffe. Hierauf prüfte ich die Mischung auf Zucker (durch die Fehling'sche Lösung), es entstand aber nur eine schön röthlich-blaue (pensée) Verfärbung, die jedoch klar blieb und selbst beim Erhitzen kein Cupferoxydul ausschied.

Ebenso indifferent verhielt sich Saponin zum Blutserum. Dasselbe filtrirt und mit 4% Saponinlösung versetzt, ergab keine Coagulation. Beim Prüfen der Mischung auf Zucker liess sich nach 24 Stunden nur eine geringe Menge von ausgeschiedenem Kupferoxydul nachweisen. Eine Trennung des Saponin also in Senegin und einen zuckerhaltigen Körper, wie sie die Mineralsäuren hervorrufen, besitzen die Eiweisstoffe nicht, denn eine geringe Menge Zucker lässt sich in Saponin selbst immer nachweisen.

2) Pelikan: Ueber locale Anaesthesie durch Saponin.

3) s. Koehler: die locale Anaesthesirung durch Saponin pag. 92. Halle 1873.

Kaninchen 0,5 grm. beträgt, dagegen soll Senegin schon bei 0,2 grm. den Tod bei einem eben so grossen Thiere herbeizuführen im Stande sein. Schroff [1]) verordnete bei Menschen Saponin (Polygala Senega) zu 0,1—0,2 grm., wodurch Kratzen im Gaumen, mehrstündiger Hustenreiz und Speichelfluss hervorgerufen wurde.

Die Vergiftungserscheinungen, wie sie von Malapert und Bonneau [2]) geschildert werden, bestehen in Abgeschlagenheit, Zittern der Hinterbeine, Wiedereinnahme der betreffenden Seitenlage, Senken des Kopfes und Abnahme der Reflexerregbarkeit, die schliesslich in vollständige Starre übergeht.

Eugen Pelikan deutet in seiner Schrift [3]) auf die locale Paralyse durch Saponin hin, indem dasselbe ähnlich wie Veratrin zuerst die Muskeln, gleichzeitig aber auch die sensiblen Nerven lähmt und dann die Paralyse des Herzens herbeiführt. Die für die locale Anaesthesirung schnell auftretenden Erscheinungen schildert er auf folgende für Saponin gerade sehr charakteristische Weise: „Es reicht hin, 4—6 Tropfen der concentrirten, wässrigen, stark schäumenden Saponinlösung unter die Haut des Froschunterschenkels, da wo sich die Gastrocnemiussehne ansetzt, zu injiciren und schon nach 5—6 Minuten bemerkt man eine bedeutende Erschlaffung in der unteren Fusshälfte und dem Unterschenkel; unmittelbar darauf so vollständiges Aufhören der Re-

1) v. Schroff: Lehrbuch der Pharmakologie. Wien 1868.
2) Annal. d'hyg. XLVII. 365.
3) s, Anmerkung sub. 10.

flexerregbarkeit an der Applikationstelle des Giftes, dass weder mechanische, noch chemische, noch electrische Reize im Stande sind, Zuckungen auszulösen. Man kann den Fuss in Stücke zerschneiden und der Frosch giebt nicht die geringsten Zeichen von Bewegung oder Gefühl zu erkennen, alle übrigen Glieder befinden sich jedoch in ganz normalem Zustande; der Frosch springt und schleppt den gelähmten Fuss dabei nach.“ Ferner wies dieser Forscher nach, dass nach Unterbindung der Gefässe die Intoxicationserscheinungen sich beschleunigen, während Durchschneidung des n. ischiadicus dieselbeu verzögert. Applicirt man conc. Saponinlösung unmittelbar auf das Herz, so bedingt dieselbe eine Verlangsamung, hierauf gänzliches Sistiren des Herzpulses.

Auch Hoppe [1]) gelangte zu demselben Resultate, indem er grosse Dosen Senegin direkt auf das Herr applicirte; nahm er dagegen kleinere Dosen desselben Mittels, so fand er zuerst eine kräftigere Contraction des Herzens, die aber bald nachliess und allmälig in vollständige Herzlähmung überging.

Dr. Köhler's zahlreiche Versuche [2]), in denen Saponin auf verschiedene musculöse und nervöse Körpertheile, theils mittelbar durch den Kreislauf, theils unmittelbar angewendet wurde, haben nur die obigen Resultate bestätigen können. Angeregt von Pelikan wies Köhler nämlich an den verschiedenartigsten Versuchsthieren die lähmende Wirkung des Sa-

1) Nervenwirkung der Heilmittel.
2) s. oben Seite 6 Anmerk. 3.

ponin ohne vorhergehende Steigerung der Erregbarkeit nach; dabei constatirte er, dass die Giftwirkung dieses Körpers sowohl von der Art der Application, wie auch von der Thierspecies selbst abhängig sei. Wiewohl er aber festgestellt hatte, dass die Organe, welche der Applicationsstelle zunächst liegen, den Intoxicationserscheinungen zuerst anheimfallen und dann erst die nächstliegenden Organe, so ist doch wegen der Mannigfaltigkeit der mittelbaren und unmittelbaren Vergiftungserscheinungen auf eine sicher bestimmte und doch leicht zu ermessende Wirkung des Saponin nicht zu schliessen. Dieser Umstand ist es auch, der die innere Anwendung des Mittels so erschwert. — Und obwohl Schroff beim Menschen, um Puls und Temperatur herabzusetzen innerlich Saponin versuchte, und St. Ange gegen Gebärmutterblutung mit Erfolg dasselbe angewandt hatte, so ist doch die damit verbundene Gefahr der Lähmung des Herzens, des vaçomotorischen und Athmungs-Centrums keineswegs gering zu schätzen. Denn wenn auch Köhler meint, dass die Vergiftungserscheinungen von Fröschen und Kaninchen nicht auf den Menschen übertragen werden können, da schon grössere Thiere (wie Neufundländer von 19 Kilo) ziemlich grosse Dosen von 0,1—0,2 grm. lange Zeit vertragen, bis die Lähmung des vagus im Herzen eintritt und man vor der Intoxication durch genaue Beobachtung des Pulses und der Athmung sich sichern kann, so ist meiner Ansicht nach doch die Gefahr bei innerer Darreichung dadurch nicht ausgeschlossen, zumal da dieser Stoff in Folge seiner giftigen Eigen-

schaft eine erhebliche Veränderung des Blutes und überhaupt des Kreislaufes im Organismus hervorruft. Wir kommen darauf unten noch zu sprechen.

Mehr Anspruch auf therapeuthische Anwendung dürfte wohl von Saponin bei äusserlichem Gebrauch zu erwarten sein. Schon Pelikan sprach die Erwartung aus, dass Saponin berufen zu sein scheint, als locales Anaestheticum in klinischer Beziehung eine wichtige Rolle zu spielen, eine Ansicht, die auch Köhler vertritt, indem er namentlich die locale Paralyse der von dem Gifte afficirten Theile hervorhebt und die praktische Anwendung des Mittels den Klinikern anempfiehlt.

Was meine Untersuchungen mit Saponin anbetrifft, so scheinen sie in therapentischer Hinsicht in so weit eine gewisse Beachtung zu verdienen, als ich der bis jetzt noch unberührten Frage von der Einwirkung des Saponin auf das Blut selbst etwas näher getreten bin und unter Leitung meines hochverehrten Lehrers, Herrn Prof. Dr. Eulenburg, hierin Versuche anstellte.

Man weiss bereits von verschiedenen chemischen und physikalischen Agentien, wie z. B. von Glycerin, Chloroform, Ammoniak, Hitze, Kälte u. a., dass sie durch örtliche Applikation an der Haut eine Röthe hervorrufen, und dass diese Röthung, microskopisch betrachtet, auf einer vollkommenen Stase, verbunden mit Ektasie der Gefässe beruhe. Eine ähnliche Eigenschaft besitzt auch Saponin. Bepinselt man nämlich mit einer concentrirten Saponinlösung die Bauchhaut oder die innere Seite des Frosch-

schenkels, so röthet sich trotz des hohen endosmotischen Aequivalents des Saponin die Epidermis ziemlich deutlich. Noch prägnanter tritt die Röthung hervor, wenn man bei einem Kaninchen nach dem Abschneiden der Haare die Haut mit einer 10% Lösung wiederholt bepinselt. Es tritt dann macroscopisch schon eine deutliche Injection der Gefässe ein, begleitet von einer totalen Gefühllosigkeit der betreffenden Stelle. Auch eine Applikation von Saponin in Form von Kataplasma, was ich am Kaninchen vermittelst Heftpflasterverbandes gemacht, erzeugte ein ebenso deutliches Bild, wenngleich erst nach Verlauf einer längeren Zeit.

Um die Erscheinung auch microskopisch zu beobachten, legte ich auf eine Glasplatte die Frösche so, dass die Schwimmhaut mässig gespannt ein hinreichendes Feld für das Objectivglas darbot. Auf diese Weise gelang es mir bei einigen Versuchen, die ich der Reihe nach anführe, die Vorgänge des Blutkreislaufs bisweilen sogar mehrere Stunden lang zu beobachten.

Erster Versuch.

Um 11 Uhr 30 Minuten wird die Schwimmhaut am linken Beine eines mittelgrossen Frosches (rana esculenta) auseinandergespannt und hierauf, nachdem der normale Blutkreislauf constatirt, mit einer wässrigen 10% Saponinlösung mehrmals bepinselt. Abgesehen von einer mässigen Injection der Schwimmhautgefässe, ist macroscopisch nichts Besonderes zu bemerken. Dagegen zeigt die microscopische Untersuchung nach einem kurzen Stadium der Verengung der Capillargefässe bald eine

— allerdings nur unbedeutende — Erweiterung derselben und mit dieser tritt zugleich eine Verlangsamung der Circulation in den kleinsten Gefässen ein. Der Blutstrom schiebt sich ruckweise langsam vor, bis nach zehn Minuten eine vollständige Stase zuerst in den Capillargefässen, bald aber auch in den kleinen Arterien und Venen eingetreten ist.

Die Verlangsamung findet in der Weise statt, dass die weissen Blutkörperchen an den Wänden haften bleiben und so das Lumen des Gefässes verengen, dadurch aber werden auch die rothen Blutkörperchen, welche ihrerseits ihre normale Form bereits eingebüsst haben, in ihrem Laufe gehindert, indem sie gewissermassen von den an der Wand haftenden weissen Blutzellen attrahirt werden.

Hier muss ich ausdrücklich bemerken, dass die Stase nicht etwa in Folge einer tieferen Lage des untersuchten Körpertheiles eingetreten war, worauf ich besonders mein Augenmerk richtete, an die sehr richtige Bemerkung Köhlers hierüber denkend, auch nicht in Folge einer Herabsetzung der Herzthätigkeit, da der Herzschlag nach Verlauf von zehn Minuten noch fast ganz normal blieb und erst später, etwa nach einer halben Stunde, eine Alteration erfuhr und an Stärke der Contractionen verlor.

Zweiter Versuch.

Bei demselben Frosche, den ich zum ersten Versuche gebraucht hatte, bepinselte ich am nächsten Tage auf die oben angegebene Weise die Schwimmhaut des rechten Beines mit derelben concentrirten Lösung

und schon nach drei bis vier Minuten trat auf dem ganzen Gesichtsfelde eine globulöse Stase ein. Vielleicht steht der schnelle Eintritt der Stase in Verbindung mit der Blutvergiftung des ersten Versuches tagszuvor. Der Frosch hatte übrigens auch eine eigenthümlich blasse Farbe und verrieth eine ausserordentliche Empfindlichkeit. Drei Stunden nach der Operation war der Frosch todt.

Dritter Versuch.

Um 12 Uhr 30 Min. wird eine grosse Rana esculenta auf der Glasplatte vermittelst Wachses und Stecknadeln ausgespannt und normaler Blutkreislauf constatirt. Hierauf applicirte ich 1% Saponinlösung auf die Schwimmhaut des rechten Beines. Im Gesichtsfelde sind zwei Arterien und einige Capillargefässe sichtbar, die anfangs eine Verengung des Lumens, hierauf aber bald eine mässige Erweiterung desselben zeigen. Dies geschah 8 Minuten nach der Applikation.

Um 1 Uhr war eine geringe Verlangsamung in den Capillargefässen eingetreten.

Um 1 Uhr 15 Minuten zeigte sich eine sehr langsame Circulation in den grösseren Capillaren: in den kleineren war die Stase deutlich ausgeprägt. Die weissen Blutzellen bleiben haufenweise an der Wand stehen und bilden mitunter eine förmliche Schicht am Rande des Gefässes, indem sie dabei ihre Form je nach der Ortsbeschaffenheit verändern, während die rothen bald sich abrundend, bald sich umfaltend, in ihrem Laufe von den weissen Blutzellen sich aufhalten lassen und immer mehr ihre ursprüngliche Schnelligkeit verlieren.

Um 1 Uhr 35 Min. ist vollständiger Stillstand in der Circulation eingetreten. Die Gefässe mit ihren stagnirten Blutkörperchen stellen sich als blasse Stränge dar; beobachtet man nun die rothen Blutkörperchen genauer bei 800 Mal starker Vergrösserung, so erscheint das Stroma ganz erblasst und nur sehr mangelhaft contourirt, während der Kern deutlicher hervortritt.

Das Herz schlägt normal weiter und zählt anstatt 42 nur 38 Pulsschläge in der Minute.

Nach dem Versuche war der Frosch träge, schleppte das untersuchte Bein nach und war auf Reize, namentlich an dem betreffenden Beine ohne jede Empfindung. Am anderen Morgen fand ich denselben todt.

Vierter Versuch.

Ein neuer Frosch wird genommen, wieder auf die oben angegebene Weise befestigt und die Schwimmhaut des linken Beines so ausgespannt, dass keine mechanische Stauung mikroskopisch zu constatiren war.

Um 12 Uhr 18 Min. bestreiche ich die Schwimmhaut mit derselben concentrirten Saponinlösung und nehme sogleich die mikroskopische Untersuchung vor.

Um 12 Uhr 20 Min. sieht man bereits die kleinsten Capillaren vollkommen stagnirt; in den grösseren Capillargefässen, von denen ich je zwei Arterien und Venen im Gesichtsfelde zu beobachten hatte, ist der Blutstrom verlangsamt und nimmt fast in jeder Secunde an Schnelligkeit so merklich ab, dass ich über die plötzliche Einwirkung des Giftes ganz erstaunt war. Da bemerkt Herr Windelschmidt, dem ich für die collegiale Hülfe meinen Dank auszusprechen

an dieser Stelle nicht unterlassen kann, dass in der Schwimmhaut eine wunde Stelle sich befindet, von der Stecknadel herrührend, vermittelst deren die Haut ausgespannt gehalten wurde, und dass bei der Bepinselung Saponin in diese frische Verletzung, die durch die unruhige Bewegung des Frosches noch grösser geworden, sogleich in das Blut gelangt ist, wodurch offenbar diese plötzliche Veränderung des Blutes hervorgerufen war.

Um 12 Uhr 25 Min. kommt das Blut auch in den grösseren Capillaren zum Stehen. Das Herz des Frosches dagegen schlägt, wenngleich auch etwas schwächer, normal weiter fort.

Jetzt stellt sich bei genauer Beobachtung das Bild etwa folgendermassen dar: Im ganzen Gesichtsfelde ist vollständige Stase eingetreten. Die Gefässe sind nur an einer blass-rothen Verfärbung kaum erkennbar, die von den stagnirten rothen Blutkörperchen herrührt. Sie selbst bestehen eigentlich nur aus Kernen, die von einem blassen, undeutlich begränzten Stroma umgeben sind. Ihre Form ist etwas rundlicher geworden, als im normalen Zustande. Die weissen Blutkörperchen, die ebenfalls an ihrer Deutlichkeit eingebüsst haben, sitzen am Rande der Gefässe festgeklebt, und nur einige liegen zerstreut auch ausserhalb des Gefässes theils einzeln theils in Gruppen zu zwei und drei im Zellgewebe selbst.

Obwohl ich nun an diesen vier Versuchen, die globulöse Stase durch die Bepinselung mit der conc. Saponinlösung in dem Blutkreislauf des Capillargefässsystems deutlich nachgewiesen zu haben glaube, so

kann ich nicht umhin im Anschluss an den dritten Versuch namentlich, wo die globulöse Stase nach unmittelbarem Uebergange des Saponin in's Blut weit eher eingetreten war, als sonst noch einige Versuche anzuführen, die durch unmittelbares Hinzusetzen der Saponinlösung eine für globulöse Stase charakteristische Veränderung der Blutkörperchen nachweisen, um so mehr als die Blutzellen warmblütiger Thiere weit praegnanter dies darzustellen geeignet sind.

Mikroskopische Versuche mit Froschblut.

Um nun vom Froschblut analog den gerade am Frosche erlangten Resultaten auszugehen, nahm ich zunächst auf ein Objectglas einen Tropfen Blut von einem frischen Frosche und legte ihn unter das Microscop. Von einer Veränderung der Blutkörperchen war bis jetzt nicht das Geringste wahrzunehmen. Sobald ich dagegen eine Kleinigkeit von nur 4 % Saponinlösung hinzuthat, waren die Blutkörperchen an der Seite des Gesichtsfeldes, wo Saponin hinzugekommen, wie auf einen Schlag verändert und zwar in der Art, dass das Stroma plötzlich erblasste, und dass von den rothen Blutzellen wie Hüter[1]) sagt „nur ein kernartiges Gebilde übrig blieb, welches fast wie ein weisses Blutkörperchen aussieht, das aus feinen Körnchen zusammengesetzt, von den normalen weissen Blutkörperchen nur durch seinen kleinen Umfang und häufig durch seine ovale Form sich unterscheidet".

1) Prof. Hüter: Mittheilungen über glob. Stase. (Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1874. IV. — Centralblatt 1874. No. 40.)

Die Zone der veränderten Blutzellen schreitet nach dem Centrum des Objectes weiter vor und zieht neue Blutkörperchen durch Hinzutritt des Saponin mit in den Process. —

Durch diese wiederholentlich angestellten microscopischen Untersuchungen constatirte ich, dass Saponin wirklich einen giftigen Einfluss auf das Blut selbst ausübt, und dadurch komme ich zu der Behauptung, dass die globulöse Stase, wovon sich Herr Prof. Eulenhurg mehrmals überzeugt hatte, durch nichts anderes als gerade durch eine mechanische Einwirkung dieses Giftes auf die rothen Blutkörperchen hervorgerufen wird, und dass diese ehe bei unmittelbarer als bei mittelbarer (Epidermis) Berührung eintritt.

Nach solchen Befunden lag nunmehr die Frage nahe, zu ermitteln, ob auch die rothen Blutkörperchen warmblütiger Thiere durch Saponin angegriffen werden — eine Erscheinung, die wohl für therapeutische Zwecke von einiger Wichtigkeit wäre. Zu diesem Zwecke prüfte ich das Verhalten des Saponin zum Hühner-, Schweine-, Kaninchen- und Menschen-Blut, und habe dabei namentlich am letzteren gefunden, dass auch sonst durch relativ grössere Blutzellen eine genauere Beobachtung ermöglicht, dass jene Veränderung in deutlicher Weise zu Stande kommt und gewiss auch analog den Untersuchungen am Frosche in dem Capillargefässsystem der Menschen sich verhält.

Mikroskopische Versuche mit Menschenblut.

Um 11 Uhr 30 Minuten nahm ich einen Tropfen frisches Menschenblut unter das Microscop, constatirte

die normale Beschaffenheit der rothen Blutkörperchen und fügte eine ganz geringe Quantität von 10% Saponinlösung dem Praeparate hinzu. Sofort verlor die ganze Partie der Blutkörperchen, die der Application des Giftes zunächst lag, ihre normalen Kreisscheiben, und zwar in der Art, dass nur ein kleiner stern- und maulbeer-förmiger Rest von rothen Blutkörperchen übrig blieb, und ein blasseres Aussehen als im normalen Zustande zeigte. Namentlich konnte ich an den Stellen des Gesichtsfeldes, wo das Saponin mit den intacten Blutkörperchen noch nicht oder erst allmälig in Berührung kam, deutlich den Vorgang beobachten. Ich fixirte ein normales Blutkörperchen und fand, wie die Zelle zuerst aufquillt, ihre centrale Depression einbüsst und blasser wird, dann aber, wie am Rande grössere und kleinere Zacken hervortreten, wie sie grösser werden und die Blutzelle an Umfang immer kleiner wird; ja mitunter schien es, als ob ein Segment in der kugligen Form fehlte. Nach Verlauf von drei bis fünf Minuten erschien die Oberfläche der Zelle gefaltet und zusammengeschrumpft; kurz darauf erblasste das Blutkörperchen so sehr, dass sein Stroma einem kleinen, körnigen Ueberreste ähnlich war. In dieser Weise wurde ein rothes Blutkörperchen nach dem andern angegriffen, bis in wenigen Minuten das ganze Präparat mit unregelmässig contourirten, blassen und kernartigen Gebilden erfüllt war.

Diese Untersuchungen wiederholten sich an vielen Praeparaten und erhielten immer dasselbe Resultat. Daneben prüfte ich den Einfluss des kalten Wassers

auf die Blutzellen, um gewissermassen die obigen Ergebnisse zu controliren, doch konnte ich hier nur dass Aufquellen und Kuglichwerden der rothen Blutkörperchen, keineswegs aber jene charakteristische, sternförmige und gezackte Gestaltveränderung derselben wahrnehmen, wie sie das Saponin hervorgerufen hat. Dass ebensowenig durch Verdunstung jene Formveränderung hervorgerufen worden, braucht wohl kaum erwähnt zu werden, da, wie schon oben bemerkt wurde, durch Hinzutritt von Saponinlösung die Blutzellen wie auf einen Schlag verändert wurden.

Zuletzt stellte ich noch einige Versuche an, wo die Praeparate durch Wasserbad auf der Temperatur der thierischen Wärme (37.5°C.) gehalten wurden. Auch hier fielen die Erscheinungen gleichfalls zu Gunsten obiger Versuche aus. Diese letzteren namentlich Beobachtungen können zum Beweise dafür dienen, dass im Blutkreislauf warmblütiger Thiere eine ähnliche Veränderung durch Saponin hervorgebracht werden kann.

Nachdem nun einmal die Eigenschaft des Saponins, globulöse Stase an dem Aetzbezirke zu erzeugen, constatirt worden ist, beansprucht dieser Stoff in pharmacologischer und toxicologischer Beziehung eine nicht geringe Bedeutung. Denn obwohl Saponin den wirklichen Blutgiften auf Grund nur spärlicher Experimente noch nicht beigezählt werden darf, so verdient es, schon durch die Eigenschaft, selbst alternirend auf die rothen Blutkörperchen zu wirken, unter die Anaesthetica wie Chloroform, Alkohol, Aether angereiht zu werden, zumal seine anaesthesirende Kraft schon von Pelikan

und Köhler constatirt worden ist. Sollte daher die Erklärung Hüters, dass sämmtliche Agentien, welche globulöse Stase hervorrufen, auch anaesthesirende Wirkung besitzen, die im proportionalen Verhältnisse zu der hervorgerufenen Gestaltveränderung rother Blutkörperchen stehe, richtig sein, so dürfte wohl die allgemeine Anaesthesirung von Saponin ebenfalls auf die im Gehirn erzeugte globulöse Embolie zu beziehen sein, und aus diesem Grunde auch in klinischer Hinsicht Saponin nicht ohne Gefahr für praktische Anwendung eine Verwerthung finden können.

Um die Wirkung des Saponin nach dieser Seite hin also am lebenden Organismus zu prüfen, stellte ich zwei Versuche mit Kaninchen an, die nicht ganz ohne Interesse für die praktische Anwendung des Giftes sein dürften.

Erstes Experiment mit dem Kaninchen.

Um 11 Uhr 40 Min. wird einem mittelgrossen Kaninchen 0,4 Grm. Saponin von einer wässrigen Lösung (1 : 25,0) in die obere Schicht der Rückenmuskeln vermittelst der Pravaz'chen Spritze injicirt. Nachdem das Thier durch Quieken den Schmerz der ersten Reizung des Giftes geäussert hatte, zitterte es am ganzen Körper und verhielt sich während der ersten Zeit unruhig.

Um 11 Uhr 45 Min. bemächtigte sich seiner schon eine gewisse Trägheit und Unlust zur Bewegung. Das Thier legte sich auf die Seite, an der ihm die Injection gemacht war, und verliess ungern diese Lage, und auch nur, um sie sofort wieder einzunehmen.

Um 11 Uhr 55 Min. fand ich bei der Beobach-

tung der Einstichstelle, wo ich das Haar abgeschnitten, um den ganzen Bezirk genauer beobachten zu können, dass dieselbe eine bedeutende Röthung zeigte und von einem roth injicirten Wall umgeben war. Sodann prüfte ich diese Stelle auf Reflexerregbarkeit, konnte aber nicht die geringste Empfindlichkeit hervorrufen. Man konnte das Thier stechen, mit einer glühenden Cigarre brennen, mit starken Säuren aetzen, es verzog an dieser Stelle wie auch im ganzen Hinterkörper die Haut nicht: regungslos blieb es ohne jede Empfindlichkeit, während eine solche beim Reize des Vorderkörpers noch deutlich zu constatiren war. — Ich beobachtete das Thier weiter, und es trat keine andere Lageveränderung ein als die oben angegebene, der Zustand blieb immer derselbe bis er um 1 Uhr 8 Min. in wirkliche Todtenstarre überging.

Der Sectionsbefund ergab eine Entzündung der Haut, des Unterhautzellgewebes und der Muskeln in der ganzen Umgebung der Einstichstelle, hie und da eine geringe Haemorhagie. Um mich zu überzeugen, ob eine Veränderung in den afficirten Muskeln selbst stattgefunden, untersuchte ich dieselben und constatirte, dass die Querstreifung gänzlich verloren gegangen war, die Kerne ein sehr trübes und undeutliches Aussehen darboten, und dass die Muskelfasern in ihrem ganzen Längsverlauf mehrmals unterbrochen, sich brüchig zeigten: kurz, es sprachen alle Zeichen für eine acute Myositis, wovon sich auch Herr Prof. Eulenburg überzeugt hatte. Daher kann ich mich in dieser Beziehung mit Köhlers Ansicht nicht einverstanden er-

klären, wenn er in der oben citirten Arbeit (pag. 95) behauptet, dass die Muskeln an der Injectionsstelle durch Saponin keiner Veränderung ihrer feineren Structur unterliegen.

Zweiter Versuch mit dem Kaninchen.

Einem kleineren Kaninchen wird um 12 Uhr 30 Min. 0,05 grm. Saponinlösung (1. 10) in das Unterhautzellgewebe der linken Seite injicirt. Nach einigen Minuten stellte sich Schmerz, Trägheit in der Bewegung, namentlich des Hinterkörpers ein. Das Thier zittert, legt sich wieder auf die verletzte Seite und nimmt dieselbe Lage auch später wieder ein, sobald man aufhört es mit Reizen zu incommodiren. Bald liess sich auch ein totaler Reflexverlust constatiren; kein Reiz war im Stande, irgend eine Empfindlichkeit hervorzubringen.

Um 4 Uhr lag das Kaninchen regungslos da, reagirte auf allerlei Reize noch weniger und stets zeigte sich die afficirte Seite weit leidender als die entgegengesetzte: Die Röthung in der Umgebung der Einstichstelle zeigte etwas dunkle Verfärbung, die Haut selbst fühlte sich derber und dichter an, als an einer anderen Stelle.

Um Uhr 8 des Abends sah das Kaninchen wie todtenstarr aus, doch lebte es noch, wenngleich man dasselbe zu einer noch so geringen Bewegung nur sehr schwer bringen konnte. — Am andern Morgen fand ich das Thier todt.

Eine Untersuchung der Injectionsstelle im Unterhautgewebe ergab, dass der ganze Bezirk entzündet

und haemorhagisch injicirt war. Bei microscopischer Untersuchung der Muskeln wurde folgender Befund constatirt: Im Gesichtsfelde befanden sich einige Muskelfasern, deren Querstreifung fast gar nicht mehr zu erkennen war, die einzelnen Muskelfibrillen hatten ihren regelmässigen Bau verloren, sie waren brüchig, zeigten viele unregelmässig geformte Ausbuchtungen, und eine Structurlosigkeit, wie sie nur bei einer ausgesprochenen Entzündung des Mnskels vorkommt.

Als Contrabeweis nahm ich ein Praeparat aus dem linken Vorderbein und verglich auf diese Weise beide Praeparate mit einander. Der Unterschied war so deutlich, die Beschaffenheit der Muskeln des zweiten Praeparates so normal, dass ich es bei diesem Befunde bewenden liess und einen weiteren Nachweis für überflüssig hielt.

Gleichwohl glaube ich durch diese beiden Experimente den Beweis geliefert zu haben, der deutlich auch hier für die globulöse Stase spricht. Zwar konnte ich diesen Beweis nicht direct führen und mich nur auf die oben angegebene an Fröschen erhaltenen Resultate stützen und erst auf Grund dieser auch hier dieselbe im Capillargefässystem der Muskeln resp. des Unterhautzellgewebes annehmen, doch schon die intensive locale Entzündung spricht zu Gunsten meiner Behauptung. Klinisch verdiente Saponin also in dieser Beziehung eine nicht bedeutende Verwerthung, wenn nicht die Gefahr vor allgemeinem Intoxicatien das Leben bedrohte.

Zum Beweise dafür, dass diese Ansicht, nicht ohne

positiven Anhalt ausgesprochen ist, mögen folgende Fälle dienen, in denen Herr Prof. Eulenburg Saponin hypodermatisch in hartnäckigen Neuralgien und Epilepsien bei Menschen angewendet und mir zur Veröffentlichung zu überlassen die Güte hatte.

„Die erste Saponininjection", berichtet Hr. Eulenburg, „machte ich bei einem kräftigen 41jährigen Fleischermeister, der seit 5 Jahren an einer heftigen Neuralgie des linken Ischiadicus litt und bereits die verschiedensten Kurorte erfolglos aufgesucht hatte. Es wurde eine Lösung von 1 Saponin in 50 Aq. dest. benutzt, wovon 0,5 (=0,01 Saponin) möglichst nahe der Austrittsstelle des Ischiadicus und die gleiche Quantität am unteren Rande des Glutaeus magnus auf einmal injicirt. Der Einspritzung folgte nicht unerheblicher Schmerz und sofortige Röthung an der Stichstelle; eine örtliche Herabsetzung der Sensibilität wurde nicht beobachtet. Schmerzgefühl, electrocutane Sensibilität, Ortssinn blieben vielmehr unverändert. Im Laufe des Tages hatte Patient mit anhaltender Uebelkeit zu kämpfen, doch kam es nicht zum Erbrechen; am Abend stellte sich etwas Frost ein; die neuralgischen Schmerzen waren im Vergleiche zu dem vorhergehenden Tage etwas vermindert. Am folgenden Vormittag zeigte sich an beiden Injectionsstellen noch leichte Röthung und circumscripte Induration; die Empfindlichkeit bei Berührung war ziemlich bedeutend Diese örtlichen Erscheinungen verloren sich erst vom 5ten Tage ab; die Neuralgie blieb unverändert und scheint sich später durch den constanten Strom allmälig etwas gebessert zu haben

Einen zweiten Versuch machte ich bei einer überaus hartnäckigen Neuralgie der unteren Intercostalnerven der linken Seite, wobei zugleich die entsprechenden Dornfortsätze der Brustwirbeln (7—9) spontan und auf Berührung erhöhte Empfindlichkeit zeigten. Es wurde eine Lösung von 1.20 zur Seite der schmerzhaften Dornfortsätze links injicirt, und zwar da die Dosen im ersten Falle anscheinend zu klein gegriffen waren, 0,06 Saponin auf einmal. Sofort zeigte sich heftiger Schmerz und Röthung ganz wie im ersten Falle; nach ca. 5 Minuten war jedoch um die Einstichsstelle eine entschiedene Abnahme der Sensibilität (sowohl des Gemeingefühls als des Ortssinns) vorübergehend zu constatiren. Die nächsten Stunden verbrachte Pat. sehr schlecht, zunehmender Schmerz an der Einstichstelle, viermalige Ohnmacht, Kopfschmerz, beständiges Gefühl von Uebelkeit, einmal wirkliches Erbrechen. Um 3 Uhr Nachmittags (5 Stunden nach der Injection) trat Frost ein, der bis gegen 6 Uhr anhielt; dann Hitze und Schweissabsonderung, dabei klagte Pat. über ein taubes „gummiartiges" Gefühl in den Beinen, bis zur Unterbauchgegend, hierauf Kribbeln in den Händen, Flimmern vor den Augen, undeutliches Sehen. Am 5ten Tag bestand an der Stichstelle noch dunkle Röthung, ziemlich ausgebreitetes Oedem und hochgradige Empfindlichkeit bei Berührung. Am 7ten Tage war ebenfalls noch starke Infiltration und pseudoerysipelatöse Härte vorhanden, die sich erst sehr langsam verlor. Auf die Intercostalneuralgie hatte das Saponin keinen merklichen Einfluss.

Aehnlicher Art waren die consecutiven Erscheinungen in dem Falle, wo ich mit Saponininjection operirte. Es handelte sich hier um einen schweren Fall von veralteter Epilepsie bei einer 51jährigen hereditär praedisponirten Patientin. Den Insulten, die oft sehr zahlreich (10 bis 12 Mal) im Laufe des Tages auftraten, ging stets ein eigenthümliches Gefühl von Constriction und Schmerz in der linken Hals- und Occipitalgegend vorauf. Mit Ausnahme grosser Bromkaliumdosen, die fast einen Monat lang die Anfälle zum Verschwinden brachten, zeigte sich jedes Versuchte Mittel erfolglos. Ich injicirte — Abends da die Anfälle besonders Nachts auftraten, — 0,06 Saponin (sol. 1: 20.) in die linke Occipitalgegend. Um die Stichstelle bildeten sich unten bei beträchtlichem Schmerzen, sofort ein kleiner weisser Wall und im weiteren Umkreise eine dunkle Röthung. Pat. klagte über eigentliche Soffokationen im Kopfe, Rücken und Brust, und ein Gefühl von Müdigkeit in Händen und Füssen. Am folgenden Morgen noch ein allgemeines Unbehagen, Frost, Uebelkeit, taubes Gefühl in den Beinen; starkes Brennen an der Stichstelle, die lebhaft geröthet erschien; im Laufe des Tages wiederholten sich die epileptischen Insulte, die am zweiten Tage allerdings aussetzten, dann aber in gewöhnlicher Weise recidivirten. Noch am 12. Tage war die Umgebung der Stichstelle indurirt und gegen Druck ziemlich empfindlich.

Im vierten Falle handelte es sich ebenfalls um Epilepsie mit Aura im Gebiete des rechten Ulnaris (Zuckungen, cutaner Arteriospasums) bei einem 20jäh-

rigen Mädchen. Ich injicirte eine schwächere Lösung (von 2%) und nur 0,012 Saponin im Verlaufe des Ulnaris am rechten Vorderarm! Die örtlichen Erscheinungen waren in Folge dessen wieder heftig und andauernd; ein Einfluss auf den gesammten Krankheitsverlauf war jedoch nicht zu bemerken.

Von der Anwendung der Saponininjectionen zu local verschiedenen Zwecken event. glaube ich nach der gemachten Erfahrung Abstand nehmen zu müssen. Ob das Saponin vielleicht zur Hervorrufung örtlicher Gewebsveränderungen Verwendung finden kann, mag dahingestellt bleiben; es scheinen mir jedoch die wiederholt beobachteten Allgemeinsymptome (Frost, Uebelkeit, Paraesthesien u. s. w.) auch gegen eine derartige Anwendung zu sprechen.“

Thesen.

I.

Bei Behandlung des Lupus verdient die Auslöffelung den Vorzug vor anderen Methoden.

II.

Jodkalium ist das beste diagnostische Mittel bei manchen Formen der Syphilis.

III.

Einleitung der Frühgeburt ist bei constatirten Beckenfehlern ein werthvolles therapeutisches Mittel.